SPN2008-01

Document de principes

Utilisation de facteurs d'incertitude et du facteur issu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* dans l'évaluation des risques des pesticides pour la santé humaine

(also available in English)

Le 29 juillet 2008

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Section des publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6605C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.pmra-arla.gc.ca
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra_infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISBN : 978-0-662-04541-0 (978-0-662-04542-7)
Numéro de catalogue : H113-13/2008-1F (H113-13/2008-1F-PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2008

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Le présent document décrit les moyens utilisés par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada pour prendre en compte l'incertitude et la variabilité des données actuelles sur la toxicité de diverses substances pour les mammifères, aux fins de l'évaluation des risques des pesticides pour la santé humaine. L'utilisation de facteurs d'incertitude pour les critères d'effet les plus pertinents de la base de données sur la toxicité pour les mammifères garantit l'existence d'une marge de protection entre les doses jugées toxiques dans les études sur les animaux de laboratoire et le degré prévu d'exposition des humains. Le présent document décrit également comment l'ARLA tient compte de la marge de sécurité supplémentaire de 10× (facteur 10) requise dans certaines conditions précisées dans la nouvelle *Loi sur les produits antiparasitaires* (LPA). Cette marge de sécurité, ci-après appelée facteur LPA, a pour but de fournir une protection supplémentaire aux nourrissons et aux enfants dans l'évaluation des risques. Le document décrit les facteurs pertinents et offre un cadre d'application connexe.

Table des matières

1.0 Introduction 1

2.0 Notions élémentaires sur l'évaluation des risques 3

3.0 Utilisation de facteurs d'incertitude 6
- 3.1 Généralités 6
- 3.2 Extrapolation interspécifique et variabilité intraspécifique 6
- 3.3 Utilisation d'une DMENO 8
- 3.4 Extrapolation pour la durée de l'étude 9
- 3.5 Lacunes de la base de données 10

4.0 Utilisation du facteur LPA 12
- 4.1 Généralités 12
- 4.2 Exhaustivité des données 13
- 4.3 Toxicités prénatale et postnatale 14
  - 4.3.1 Sensibilité ou susceptibilité des jeunes 16
  - 4.3.2 Gravité du critère d'effet 17
  - 4.3.3 Courbe dose-réponse 17
  - 4.3.4 Toxicocinétique/métabolisme 18
  - 4.3.5 Mode d'action 18
  - 4.3.6 Degré de confiance dans une étude et/ou les critères d'effet 18
  - 4.3.7 Informations sur les humains 19

5.0 Autres considérations 19

6.0 Conclusion 20

Liste des abréviations 21

Figure 1 Détermination des facteurs d'incertitude 22

Figure 2 Détermination du facteur LPA 23

Figure 3 Considérations sur les toxicités prénatale et postnatale 24

Figure 4 Cadre de détermination des facteurs d'incertitude et du facteur LPA 25

1.0 Introduction

La nouvelle version de la LPA est entrée en vigueur le 28 juin 2006. Elle comporte des modifications importanets par rapport à la version de 1969. Dans la nouvelle LPA, les risques pour la santé ou l'environnement sont jugés acceptables « s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition au produit ou de l'utilisation de celui-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées »[1]. La nouvelle LPA accorde le pouvoir à l'ARLA de Santé Canada — l'organisme de réglementation fédéral — d'appliquer cette norme aux demandes d'homologation de nouvelles matières actives ou de modification d'homologation qui pourraient conduire à une augmentation significative des risques pour la santé ou pour l'environnement, à l'élaboration de limites ayant trait aux limites maximales de résidus, à des réévaluations et à des examens spéciaux.

La nouvelle LPA exige le recours à une démarche fondée sur la science dans l'évaluation des risques d'un produit antiparasitaire pour la santé. Pour obtenir une certitude raisonnable que l'exposition à un pesticide donné ne présentera aucun danger pour la santé humaine, il faut, dans la plupart des cas, procéder à une évaluation quantitative des risques. Or, l'un des aspects de cette évaluation consiste à appliquer des facteurs d'incertitude et de sécurité aux données sur la toxicité pour les animaux afin de se ménager une marge de protection, entre les concentrations reconnues pour être inoffensives à l'issue d'expériences réalisées sur des animaux et le degré prévu d'exposition des humains. Conformément à la pratique actuelle, la nouvelle loi exige des marges de sécurité qui prennent notamment en compte l'utilisation de données tirées d'expériences sur des animaux ainsi que les différences observées entre divers sous-groupes distincts et identifiables. Dans la LPA, les sous-groupes distincts importants doivent comprendre les femmes enceintes, les nourrissons, les enfants, les femmes et les personnes âgées.

La nouvelle LPA accorde une importance spéciale aux produits antiparasitaires actuellement en usage ou dont on prévoit l'utilisation dans un cadre résidentiel (par exemple à la maison, à l'école ou dans leurs environs) ainsi qu'à ceux dont les résidus pourraient se retrouver dans les aliments. Dans de tels cas, on prévoit imposer pour les effets de seuil une marge de sécurité dix fois supérieure (ci-après appelée facteur LPA) qui tiendra compte des toxicités prénatale et postnatale possibles ainsi que de l'exhaustivité des données sur l'exposition des nourrissons et des enfants et de la toxicité des produits pour ces deux groupes. Une marge de sécurité différente pourrait être jugée appropriée sur la base de données scientifiques fiables[2].

Des dispositions semblables ont été mises en vigueur aux États-Unis en 1996 dans le cadre de la *Food Quality Protection Act* (FQPA) qui modifie sensiblement la *Federal Insecticides, Fungicide, and Rodenticide Act* (FIFRA) et la *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* (FFDCA). On a pris l'habitude, dans les cercles de réglementation, d'appeler cette nouvelle marge de sécurité décuplée le « facteur de sécurité FQPA ». L'Office of Pesticide Programs de la United

---

1 Paragraphe 2(2) de la LPA, ch. 28

2 Paragraphes 7(7), 11(2) et 19(2) de la LPA, ch. 28

States Environmental Protection Agency (EPA) a produit un guide sur la mise en vigueur du facteur de sécurité FQPA en tenant compte des points de vue recueillis auprès d'autres services de l'EPA, du Scientific Advisory Panel de l'EPA et du public américain[3].

En réponse à la promulgation de la nouvelle LPA et suite à d'autres considérations, l'ARLA a consulté les intervenants sur l'utilisation des facteurs d'incertitude et de sécurité. Un document de consultation auprès du public intitulé *Utilisation des facteurs d'incertitude et de sécurité aux fins de l'évaluation des risques des pesticides pour la santé humaine* a été publié le 25 juillet 2007[4]. Ce document visait à donner aux intervenants un aperçu des pratiques passées et actuelles au Canada en matière d'application de facteurs d'incertitude et de sécurité aux données sur la toxicité chez les mammifères aux fins de la réglementation des pesticides, et à solliciter l'avis des intervenants intéressés sur les questions et considérations liées à l'application future des facteurs d'incertitude et de sécurité par l'ARLA. Une séance d'information et de consultation du public concernant ce document a eu lieu le 10 septembre 2007. Elle a été suivie d'une seconde consultation plus poussée du public le 10 décembre 2007. Ces collaborations, en plus des réponses écrites reçues concernant le document de consultation, ont été prises en considération lors de l'élaboration d'une politique révisée sur l'utilisation des facteurs d'incertitude et du facteur LPA dans l'évaluation des risques pour la santé humaine. Cette politique révisée est présentée dans le présent document.

On s'est efforcé de choisir des facteurs plus objectifs et plus transparents dans cette politique, mais un certain degré de subjectivité est inévitable étant donné que l'on doit ultimement s'appuyer sur le jugement scientifique. On s'attend à ce que l'utilisation d'un cadre transparent et rigoureux pour le choix des facteurs appropriés, tel qu'exposé dans ce document, améliorera la cohérence et la prévisibilité de l'ARLA dans sa prise de décisions scientifiques.

La mise en application des facteurs d'incertitude et du facteur LPA est un élément de la stratégie de l'ARLA pour faire preuve de prudence dans ses activités de réglementation concernant les pesticides. Par ailleurs, l'utilisation de ces facteurs est conforme aux mesures prises par elle pour tenir compte du principe de précaution durant une réévaluation ou un examen spécial. Le cadre décrit dans le présent document incorpore la démarche de précaution requise par des positions scientifiques et juridiques rationnelles.

Il faut noter que cette stratégie ne vise que les dispositions réglementaires de la nouvelle LPA; elle ne saurait s'appliquer à aucun autre programme de réglementation de Santé Canada ni à aucun autre processus d'évaluation des risques qui pourrait avoir été mis en œuvre en vertu d'autres textes législatifs.

---

[3] EPA. 2002. *Determination of the Appropriate FQPA Safety Factor(s) in Tolerance Assessment*. Office of Pesticide Programs. Washington, D.C. 28 février 2002. www.epa.gov/oppfead1/trac/science/determ.pdf

[4] ARLA. 2007. Projet de directive PRO2007-01. *Utilisation des facteurs d'incertitude et de sécurité aux fins de l'évaluation des risques des pesticides pour la santé humaine*. Ottawa, Canada. www.pmra-arla.gc.ca/francais/pdf/pro/pro2007-01-f.pdf

2.0 Notions élémentaires sur l'évaluation des risques

L'évaluation des risques pour la santé humaine est l'un des aspects fondamentaux du système canadien de réglementation des pesticides. Pour déterminer le seuil en deçà duquel l'exposition à un produit donné peut être jugée vraisemblablement sans danger pour les humains, il est nécessaire d'évaluer le risque posé par ce produit dans diverses situations — telles qu'un risque d'exposition par les aliments et l'eau potable, une exposition sur les lieux de travail et d'autres cas d'exposition non professionnelle découlant, par exemple, de l'utilisation de produits à la maison et dans ses environs.

Le cadre fondamental du processus d'évaluation des risques reconnu à l'échelle internationale[5] comporte quatre grands volets : la reconnaissance du danger, la caractérisation du danger, l'évaluation de l'exposition et la caractérisation des risques.

Pour reconnaître le danger posé par un produit donné, il faut en comprendre les propriétés inhérentes qui peuvent conduire à des réponses nocives. L'évaluation du danger d'un pesticide se fonde principalement sur des études toxicologiques réalisées sur des animaux de laboratoire. Ces études servent à déterminer les différents degrés de toxicité (aiguë, à court terme ou chronique), les diverses voies d'exposition (orale, cutanée, par inhalation) et les différents effets de cette toxicité (neurotoxicité, toxicité sur le plan du développement, cancérogénicité, génotoxicité, et autres). Elles sont requises pour les pesticides chimiques courants. Les exigences actuelles concernant les données relatives à la toxicité sont exposées plus en détail dans la directive d'homologation DIR2005-01, *Lignes directrices concernant la création d'une base de données toxicologiques sur les produits antiparasitaires chimiques*[6].

Pour caractériser le danger, il faut définir les rapports qui existent entre la dose d'une substance administrée à l'espèce testée ou reçue par cette dernière, et mesurer les réponses qualitative et quantitative provoquées par cette substance. Le présent document s'intéresse uniquement aux processus correspondant aux substances recensées aux étapes de la reconnaissance et de la caractérisation des dangers aux fins de la mesure du seuil de réponse, c'est-à-dire du niveau de concentration en dessous duquel il n'y aura pas de réponse. On considère qu'il existe un tel seuil pour la plupart des réponses provoquées par une substance donnée, y compris, par exemple, la toxicité aiguë ou chronique, la neurotoxicité, l'irritation, la toxicité sur le plan du développement et la toxicité sur le plan de la reproduction. Les effets pour lesquels on juge qu'il n'existe pas de seuil de réponse (par exemple génotoxicité, cancérogénicité) sont ceux dont le risque augmente à n'importe quel degré d'exposition; ils font l'objet de méthodes d'évaluation des risques différentes qui ne font pas appel à des facteurs d'incertitude ou de sécurité.

---

[5] International Programme on Chemical Safety. 1999. Environmental Health Criteria 210. *Principles for the Assessment of Risks to Human Health from Exposure to Chemicals*. Genève, Suisse. Organisation mondiale de la santé. www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc210.htm

[6] ARLA. 2005. Directive d'homologation DIR2005-01. *Lignes directrices concernant la création d'une base de données toxicologiques sur les produits antiparasitaires chimiques*. Ottawa. Canada. www.pmra-arla.gc.ca/francais/pdf/dir/dir2005-01-f.pdf

On appelle « dose sans effet nocif observé » (DSENO) la plus forte dose qui, dans une étude de toxicité, ne produit aucun effet nocif observé. La dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) est la plus faible dose qui, dans une étude de toxicité, produit un effet nocif observé. L'effet nocif se définit communément comme une altération de la morphologie, de la physiologie, de la croissance, du développement ou de l'espérance de vie d'un organisme, qui nuit à sa capacité de s'ajuster à un nouveau stress ou qui augmente sa susceptibilité aux effets nuisibles d'autres influences présentes dans l'environnement[7]; cependant, il ne s'agit pas là d'une définition d'application universelle et il convient d'obtenir le jugement d'un expert pour bien distinguer les effets véritablement nocifs de ceux qui reflètent simplement l'aptitude d'un organisme à s'adapter à une nuisance biologique ou chimique.

L'établisssement d'une dose repère (DR) est une autre façon de définir la valeur minimale d'une courbe dose-réponse en ce qui concerne les seuils observés. La DR est la dose effective (ou sa limite de confiance inférieure) qui produit une augmentation donnée de l'incidence de l'effet par rapport aux niveaux de contrôle, et est obtenue en modélisant les données avec au plus une légère extrapolation en dehors de la gamme des doses expérimentales. Cette méthode n'a pas été beaucoup utilisée par le passé dans la communauté internationale des organisations de réglementation des pesticides, mais elle gagne actuellement en popularité dans les cas où on dispose de courbes dose-réponse fiables.

L'évaluation d'une base de données sur la toxicité pour les mammifères concernant un pesticide donné peut conduire à l'établissement de diverses valeurs de la DSENO correspondant à divers effets toxicologiques. Le choix de l'étude la plus appropriée, de l'effet à prendre en compte et de la DSENO à retenir aux fins de l'évaluation des risques doit tenir compte des sous-populations humaines qui pourraient être exposées, de la voie d'exposition et de la durée ou de la fréquence prévue de l'exposition. Le critère d'effet pris en compte aux fins de l'évaluation des risques, aussi connu sous le nom d'effet critique, correspond d'ordinaire au premier effet nocif à survenir dans la base de données sur la toxicité lorsqu'on augmente la dose. Il peut s'agir dans certains cas d'un effet qui, bien que se manifestant à une dose plus élevée que le premier effet nocif observé, mène à une dose de référence calculée inférieure lorsqu'on applique les facteurs appropriés.

L'évaluation de l'exposition a pour but de quantifier directement ou indirectement la gravité de l'exposition en tenant compte de son importance, de sa durée, de sa fréquence, ainsi que de la voie empruntée. Les estimations de l'exposition sont inévitablement variables et, dans certains cas, hautement incertaines. L'ARLA caractérise l'incertitude et la variabilité de ces estimations d'une manière qualitative ou quantitative (évaluations probabilistes) selon la qualité des données. L'examen des incertitudes qui marquent l'évaluation de l'exposition sort du cadre du présent document.

---

[7] International Programme on Chemical Safety. 1994. Environmental Health Criteria 170. *Assessing Human Health Risks of Chemicals: Derivation of Guidance Values for Health-Based Exposure Limits*. Genève, Suisse, Organisation mondiale de la santé. www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc170.htm

On caractérise le risque en intégrant les informations sur le danger et l'exposition afin de déterminer le niveau de risque. La prise en compte de l'incertitude, de la variabilité et du caractère prudent des informations ayant trait au danger et à l'exposition constitue un élément fondamental de ce processus. C'est à l'étape de la caractérisation des risques que des facteurs sont appliqués aux données sur la toxicité pour faire en sorte de ménager une marge protectrice entre la DSENO (ou la dose-repère) observée chez les animaux et le degré prévu d'exposition des humains. Cette marge a pour but de fournir une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine ne résultera de l'exposition au produit ou de l'utilisation de celui-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées. Malgré l'existence d'une base de données complète sur la plupart des pesticides, il reste impossible de prouver hors de tout doute l'innocuité d'un produit quel qu'il soit. La certitude absolue de l'innocuité est impossible à atteindre étant donné l'extrapolation nécessaire des résultats des études de toxicité réalisées sur une population homogène d'animaux de laboratoire à une population humaine hétérogène. Malgré les efforts déployés pour utiliser les meilleures données scientifiques disponibles, l'utilisation des facteurs qui permettent de prendre en compte le caractère incertain des évaluations ou les préoccupations relatives à la santé humaine joue un rôle critique lorsqu'on cherche à fournir des assurances raisonnables de l'absence de risques pour la santé humaine.

Lors de l'évaluation des risques concernant un pesticide donné, l'ARLA établit généralement une norme de réglementation (c'est-à-dire une dose de référence) représentant un niveau d'exposition ou d'absorption qu'on peut raisonnablement juger sans danger. Il s'agit de choisir la DSENO (ou la dose repère) la plus pertinente de la base de données pour un pesticide précis et de la diviser par un produit de facteurs (décrit dans ce document) afin d'établir une norme de réglementation. Cette norme est ensuite comparée à une estimation de l'exposition. Les évaluations des risques alimentaires se font selon cette approche; les normes de réglementation comprennent la dose aiguë de référence (DARf) et la dose journalière acceptable (DJA). La DARf est la quantité d'un pesticide qu'un être humain peut absorber en une seule journée sans effet nocif. Cette expression correspond à l'« acute population adjusted dose » utilisée par l'EPA. La DJA est la quantité d'un pesticide qu'un être humain peut absorber durant toute sa vie sans effet nocif. L'expression équivalente utilisée par l'EPA est la « chronic population adjusted dose ». La DARf est d'ordinaire plus élevée que la DJA puisque les sujets se montrent souvent capables de tolérer une dose plus forte sur une période de temps plus courte. Les risques sont jugés acceptables lorsque la quantité maximale qu'il est possible d'absorber en une journée et la quantité moyenne absorbée au cours de la vie entière sont respectivement inférieures à la DARf et à la DJA, c'est-à-dire lorsque le seuil maximal d'absorption n'est pas dépassé.

Pour évaluer les risques non alimentaires posés, par exemple par l'exposition sur les lieux de travail (exposition professionnelle) ou à la maison et dans ses environs (exposition résidentielle), on utilise généralement une démarche différente. Dans celle-ci, on calcule le rapport de la DSENO (ou de la dose repère) sur l'exposition estimée. Ce rapport est généralement appelé la marge d'exposition (ME). On évalue le niveau acceptable de ce rapport ME en tenant compte des incertitudes et des résultats de la base de données. Pour être jugée acceptable, la ME doit être suffisamment grande pour garantir avec une certitude raisonnable l'absence de danger pour la santé humaine. Les facteurs qui déterminent la valeur de la ME souhaitée sont ceux qui sont pris

en compte dans l'établissement de la dose de référence décrite au paragraphe précédent. La ME est également utile pour l'estimation des risques globaux posés par l'ensemble des sources d'exposition, y compris les résidus présents dans les aliments et l'eau potable et l'exposition découlant d'activités résidentielles.

3.0 Utilisation de facteurs d'incertitude

3.1 Généralités

Comme d'autres organismes de réglementation, l'ARLA utilise d'ordinaire des facteurs visant à prendre en compte les diverses sources d'incertitude et de variabilité des bases de données toxicologiques. L'expression « facteur d'incertitude » est utilisée pour désigner les facteurs liés à l'extrapolation interspécifique, à la variation intraspécifique, à l'extrapolation d'une DMENO à une DSENO quand il n'y a pas de DSENO connue, à l'extrapolation de la durée de l'exposition et aux lacunes de la base de données. Il n'y a pas très longtemps, l'ARLA utilisait l'expression « facteur de sécurité » pour refléter les préoccupations liées à l'importance du critère d'effet ou de la sensibilité avec l'âge. On tient maintenant compte de ces préoccupations au moyen du facteur LPA et l'expression « facteur de sécurité » a donc été abandonnée.

La figure 1 montre comment on tient compte des facteurs d'incertitude dans l'évaluation des risques pour la santé humaine découlant de l'emploi des pesticides. Les sections qui suivent exposent comment les divers facteurs d'incertitude sont établis. Les facteurs d'incertitude sont importants dans trois domaines de l'évaluation des risques liés à l'utilisation de pesticides : les évaluations des risques alimentaires, des risques professionnels et des risques résidentiels. Les évaluations des risques sont spécifiques au scénario et tiennent compte de la voie et de la durée d'exposition ainsi que, dans certains cas, de l'exposition spécifique à la population (par exemple les enfants ou les femmes en âge de procréer). Par conséquent, pour un pesticide donné, on peut choisir divers facteurs d'incertitude afin de tenir compte des données toxicologiques pertinentes et des divers paramètres liés à chaque évaluation des risques spécifique au scénario.

3.2 Extrapolation interspécifique et variabilité intraspécifique

Le facteur d'incertitude pour l'extrapolation interspécifique (FI_A) tient compte de l'incertitude inhérente à l'extrapolation de l'information sur les animaux aux humains et est basé sur l'hypothèse que les humains sont plus sensibles que les animaux utilisés dans les expériences. À l'instar de la plupart des organismes de réglementation, l'ARLA continuera d'utiliser par défaut un facteur 10 pour tenir compte de l'extrapolation aux humains des résultats obtenus sur des animaux.

Le facteur d'incertitude de variabilité intraspécifique (FI_H) tient compte de la variabilité potentielle de la réponse dans la population humaine. Cette variabilité peut être le résultat de différences dans des critères d'effet comme la constitution génétique, l'âge, le sexe, le mode de vie ou l'état de santé. En conséquence, ce facteur tient compte des différences de réponse entre la personne moyenne et une personne sensible dans une population. En conformité avec d'autres organismes de réglementation, l'ARLA continuera d'utiliser par défaut un facteur 10 pour tenir

compte de la variabilité humaine potentielle. La détermination d'une dose de référence basée sur ces facteurs d'incertitude choisis par défaut est illustrée ci-dessous.

Utilisation standard de facteurs d'incertitude

$$\text{dose de référence} = \frac{\text{DSENO pour le critère d'effet préoccupant}}{(FI_A \text{ de } 10) \times (FI_H \text{ de } 10)}$$

L'ARLA reconnaît que la validation des facteurs interspécifique et intraspécifique de 10 est un domaine de recherche continue. En outre, il y a de nombreuses initiatives dans la communauté scientifique qui visent à élaborer d'autres approches de mise à l'échelle interspécifique et de caractérisation de la variabilité. Il va être important pour l'Agence de rester à l'avant-garde de cette recherche afin d'en adapter ou d'en améliorer la méthoche concernant l'utilisation de ces facteurs tel que justifié par les faits et données scientifiques. L'amélioration des facteurs d'incertitude interspécifique et intraspécifique au moyen de facteurs de correction spécifiques au composé (FCSC) en est un exemple.

Les progrès récents réalisés au chapitre de la méthodologie donnent à penser qu'il pourrait être possible d'élaborer des FCSC pour remplacer les facteurs 10 choisis par défaut, et de rendre compte ainsi des différences qui existent entre les différents processus toxicocinétiques et toxicodynamiques. Les facteurs interspécifique et intraspécifique subissent tous les deux l'influence de processus toxicocinétiques (absorption, distribution, biotransformation et élimination d'une substance dans l'organisme) et toxicodynamiques (interaction d'une substance avec les sites cibles et réponses subséquentes conduisant à l'effet nocif). L'une des méthodes les plus réputées pour établir les FCSC recommande de diviser le facteur 10 d'extrapolation interspécifique par un facteur 4 ($10^{0,6}$) afin de tenir compte des différences toxicocinétiques, et par un facteur 2,5 ($10^{0,4}$) afin de tenir compte des différences toxicodynamiques[8]. De même, les améliorations potentielles du facteur 10 utilisées pour tenir compte de la variabilité intraspécifique pourraient prendre la forme de facteurs propres à des substances chimiques particulières qui pourraient remplacer le facteur 3,2 ($10^{0,5}$) choisi par défaut qui est utilisé pour rendre compte de chacune des deux sources de la variabilité humaine : les différences toxicocinétiques et les différences toxicodynamiques[9]. La production d'informations sur les effets de substances particulières sur les humains et les animaux permet de faire des comparaisons biologiques et de trouver de possibles valeurs de rechange aux facteurs cinétique et dynamique choisis par défaut.

---

[8] International Programme on Chemical Safety. 2001. *Guidance Document for the Use of Data in Development of Chemical-Specific Adjustment Factors (CSAFs) for Interspecies Differences and Human Variability in Dose/Concentration–Response Assessment*. Genève, Suisse, WHO/UNEP/ILO, Organisation mondiale de la santé. www.who.int/ipcs/publications/methods/harmonization/en/csafs_guidance_doc.pdf

[9] Ibidem.

D'une manière générale, les données cinétiques et dynamiques des effets des pesticides sur les humains seront rarement disponibles. De plus, étant donné les multiples voies d'exposition possibles (orale, cutanée et par inhalation), les durées variables d'exposition qui nous intéressent et les limites scientifiques et éthiques des essais sur les humains, la production de telles données reste de toute évidence limitée. Le problème est le plus important en ce qui concerne l'établissement des FCSC pour la variabilité intraspécifique étant donné les implications éthiques des essais sur des populations sensibles (c'est-à-dire, les enfants, les femmes enceintes et autres). De telles données pourraient toutefois être disponibles dans les cas où un pesticide donné présente des qualités thérapeutiques. Indépendamment des problèmes à résoudre pour établir des FCSC concernant les pesticides, l'ARLA examinera la possibilité d'utiliser les données spécifiques au composé pour réduire, augmenter ou confirmer ces facteurs 10 quand il existe des données de qualité acceptable en quantité suffisante. L'examen des FCSC pour les pesticides dépendra également de la politique de l'ARLA concernant l'utilisation d'études de toxicité chez l'homme à des fins de réglementation.

3.3 Utilisation d'une DMENO

Dans les cas où la DSENO n'a pu être établie dans une étude clé d'évaluation des risques (par exemple lorsque la dose la plus faible testée a des effets nocifs), il pourrait être nécessaire d'utiliser une DMENO pour établir une dose de référence. L'écart entre la DMENO et ce qu'aurait pu être la DSENO est souvent diffus. C'est pourquoi il se peut qu'on utilise un facteur d'incertitude (FI_L) d'extrapolation d'une DMENO à une DSENO pour tenir compte de cette incertitude dans l'évaluation des risques. L'ARLA utilisera au besoin un facteur entre 1 et 10 pour cette extrapolation. Un tel facteur ne sera plus nécessaire quand on disposera de DSENO bien établies pour le critère d'effet préoccupant. Cette démarche est conforme à celles d'autres organismes de réglementation qui ont fixé la limite supérieure de ce facteur à une valeur entre 3 et 10.

La valeur du facteur choisi sera basée sur le degré de réponse à la DMENO, la nature de l'effet et la pente de la courbe dose-réponse. En se basant sur l'augmentation des effets (tant pour ce qui est de la fréquence que de la gravité) avec la dose, il est raisonnable d'examiner le degré de réponse et la nature de l'effet pour déterminer le facteur d'incertitude. Par exemple, une réponse ou un effet faible ou modéré à la DMENO porterait à penser qu'il faudrait utiliser un facteur d'incertitude[10] 3, tandis qu'une réponse ou un effet important ou grave porterait à penser qu'il faudrait utiliser un facteur 10. Un facteur d'incertitude égal à l'unité pourrait être utilisé dans certaines circonstances. Par exemple, un résultat toxicologique marginal en ce qui concerne le degré de réponse (c'est-à-dire voisine du seuil) ainsi que la nature de l'effet pourraient en justifier l'utilisation d'un facteur d'incertitude égal à l'unité. Concernant la forme de la courbe dose-réponse, une courbe à pente très faible serait préoccupante à cause de la moins grande

---

[10] À noter que la valeur 3 est souvent utilisée au lieu de la puissance ½, c'est-à-dire $10^{0.5}$. L'ARLA remplace ces demi-puissances par des nombres entiers quand elles sont isolées, mais sous forme de puissances ou de logarithmes quand elles se présentent en tandem; par exemple un facteur composite 3 × 10 sera exprimé sous la forme 30 (3×10^1), tandis qu'un facteur composite 3 × 3 sera exprimé sous la forme 10 ($10^{0.5} \times 10^{0.5} = 10^1$).

précision du seuil probable pour les effets. Une courbe dose-réponse à pente très forte imposerait le besoin d'un plus grand degré de certitude et, par conséquent, d'un facteur d'incertitude plus grand parce qu'une petite augmentation de l'exposition pourrait faire augmenter considérablement le taux de réponse.

La détermination d'une dose de référence basée sur l'utilisation du facteur d'incertitude pour l'extrapolation d'une DMENO à une DSENO est illustrée ci-dessous.

Aucune DSENO n'a encore été fixée pour le critère d'effet préoccupant

$$\text{dose de référence} = \frac{\text{DMENO pour le critère d'effet préoccupant}}{(FI_A \text{ de } 10) \times (FI_H \text{ de } 10) \times (FI_L \text{ entre 1 et } 10)}$$

Dans certains cas, il pourrait être possible d'utiliser la dose repère en guise de méthode de rechange pour la définition de la portion inférieure de la courbe dose-réponse. Cette approche a pour principal avantage de permettre l'utilisation de la totalité des informations fournies par les courbes dose-réponse. Il importe de noter que la méthode de la dose repère n'est appropriée que lorsque les données peuvent se prêter à la modélisation (c'est-à-dire, données observables disponibles dans la gamme appropriée de concentrations). L'utilisation d'une dose repère fait graduellement disparaître le besoin d'une extrapolation d'une DMENO à une DSENO. L'ARLA a commencé à utiliser l'approche de la dose repère dans les situations où les données se prêtent bien à ce type de modélisation.

3.4 Extrapolation pour la durée de l'étude

On peut appliquer un facteur d'incertitude (FI_S) à la DSENO s'il faut faire une extrapolation d'études de courte durée à un scénario d'exposition de longue durée à cause d'un manque de données pertinentes pour l'évaluation des risques. Les études de toxicité chronique pourraient révéler l'existence d'effets sur la santé non décelés dans des études à court terme. De plus, les effets critiques observés dans les études à court terme peuvent progresser avec une exposition chronique, ce qui aurait pour effet de faire baisser la DSENO.

Des études à long terme sur la toxicité des pesticides sont nécessaires pour l'évaluation et, par conséquent, ce facteur serait rarement nécessaire. Cependant, il pourrait exister des situations où ce facteur pourrait être employé, par exemple lorsqu'une réévaluation porte à conclure que les données sur les effets chroniques sont inadéquates, dans des cas où on a opté pour une méthode par étape d'acquisition des données (par exemple sur des agents antimicrobiens industriels) ou lorsqu'on manque d'informations sur la voie d'exposition (par exemple contact cutané ou inhalation). Les homologues de l'ARLA ont généralement harmonisé leurs facteurs supplémentaires pour les extrapolations liées à cette incertitude.

Au besoin, l'ARLA utilisera un facteur entre 1 et 10 pour l'extrapolation des résultats d'études à court terme (par exemple 90 jours) à des scénarios à long terme. Elle fait appel à l'appréciation scientifique pour déterminer la valeur du facteur choisi pour une évaluation des risques et, à cette fin, tient compte de facteurs tels que le potentiel de bioaccumulation, les facteurs toxicocinétiques, l'absorption et le mode d'action (concentration maximale [C_{max}] ou surface sous la courbe). La nature de la réponse (par exemple y a-t-il un risque d'aggravation ou d'augmentation de la fréquence) et l'effet de la durée mesuré dans le cadre d'études connexes sont également importants pour déterminer le facteur. Par exemple, on utiliserait probablement un facteur d'incertitude 10 pour une évaluation des risques à long terme présentés par un pesticide ayant un potentiel de bioaccumulation, mais pour lequel on ne dispose pas de données d'exposition chronique.

La détermination d'une dose de référence basée sur l'extrapolation de la durée de l'étude est illustrée ci-dessous.

Quand une extrapolation d'une étude à court terme à un scénario d'exposition chronique est requise :

$$\text{dose de référence} = \frac{\text{DSENO pour le critère d'effet critique préoccupant}}{(FI_A \text{ de } 10) \times (FI_H \text{ de } 10) \times (FI_S \text{ entre 1 et } 10)}$$

3.5 Lacunes de la base de données

Diverses sources d'incertitude dues aux lacunes de la base de données (FI_{BD}) peuvent justifier l'utilisation de facteurs d'incertitude pour l'évaluation des risques. Les cas d'extrapolation d'une DMENO à une DSENO et de l'exposition subchronique à l'exposition chronique décrits ci-dessus peuvent être assimilés à des lacunes de la base de données, mais on a choisi de les traiter séparément dans la présente politique. Par conséquent, l'utilisation d'un facteur pour les lacunes de la base de données tient compte avant tout de l'absence de données essentielles dans la composante du danger ayant trait aux risques posés par un pesticide donné.

Il peut s'agir en l'occurrence d'études fondamentales inadéquates ou manquantes (par exemple des études sur la cancérogénicité réalisées sur deux espèces différentes, une étude de la toxicité chronique, des études de la toxicité sur le plan du développement prénatal dans deux espèces différentes ou une étude sur la reproduction étalée sur plusieurs générations). Une lacune dans les données d'études fondamentales serait rare avec une nouvelle demande d'homologation étant donné que ces études seraient demandées avant l'examen de la demande d'homologation. Il serait plus probable d'avoir recours à un facteur d'incertitude pour une lacune dans les données d'études fondamentales lors d'une réévaluation étant donné que cette activité pourrait déceler les études manquantes ou inadéquates selon les normes actuelles. Les données fondamentales

pourraient également être celles d'études spécialisées sur un critère d'effet préoccupant lié à l'évaluation d'un nouveau pesticide ainsi qu'aux activités de réévaluation. Les facteurs qui tiennent compte des lacunes de la base de données ne doivent être utilisés que comme mesures intérimaires d'ici à ce qu'on obtienne des données pertinentes.

L'ARLA utilisera un facteur entre 1 et 10 pour les lacunes de la base de données, ce qui se compare à la démarche d'autres organismes de réglementation. La valeur de ce facteur dépendra du degré de préoccupation suscité par la base de données et des incidences possibles des informations manquantes. Un facteur élevé de 10 serait justifié si les données manquantes sont jugées critiques pour comprendre la puissance d'un pesticide, si elles offrent une bonne possibilité de déceler une sous-population sensible, ou si elles changeront probablement le point de départ (en détectant de nouveaux effets ou des effets à des concentrations plus faibles). La possibilité d'utiliser un facteur d'incertitude ne serait généralement envisagée que si une étude était exigée « pour motif valable », c'est-à-dire si une préoccupation importante était soulevée suite à l'examen d'informations existantes. En général, on n'envisagera pas d'utiliser un facteur d'incertitude simplement parce que des données ont été exigées pour élargir les connaissances générales de l'ARLA sur le pesticide. On utilisera probablement un facteur 10 également en cas de lacunes multiples dans la base de données. L'ARLA choisit généralement un facteur 3 lorsqu'elle peut compter sur une source de données supplémentaires qui permettent de corriger en partie les lacunes de la base de données (par exemple quand il existe des informations sur la toxicité de produits chimiques de structure semblable et sur des études existantes comportant des lacunes ou autres).

Dans de rares occasions, des déficiences dans une étude (par exemple des problèmes d'analyse, un nombre d'échantillons trop faible, un mauvais choix de la dose) ou d'autres considérations relatives à la base de données (par exemple manque de sensibilité de l'organisme d'essai, forme de la courbe dose-réponse et autres) peuvent mener à l'utilisation d'un facteur d'incertitude pour tenir compte des lacunes de la base de données. L'utilisation d'un facteur d'incertitude dans ces cas est le reflet du faible degré de confiance dans les informations sur les dangers qui sont nécessaires pour établir une évaluation fiable des risques. Comme pour les autres lacunes de la base de données, l'utilisation du facteur n'est généralement envisagée que « pour motif valable » compte tenu des informations existantes.

La détermination d'une dose de référence basée sur l'extrapolation de la durée de l'étude est illustrée ci-dessous.

En cas de lacunes dans la base de données

$$\text{dose de référence} = \frac{\text{DSENO pour le critère d'effet préoccupant}}{(FI_A \text{ de } 10) \times (FI_H \text{ de } 10) \times (FI_{BD} \text{ entre 1 et } 10)}$$

4.0 Utilisation du facteur LPA

4.1 Généralités

En vertu des dispositions de la nouvelle LPA, l'ARLA doit utiliser par défaut un facteur 10 (facteur LPA) sauf si elle est amenée à conclure, sur la foi de données fiables, qu'un facteur de valeur différente serait plus approprié pour la sécurité des nourrissons et des enfants. La détermination de la valeur du facteur passe par l'évaluation de l'exhaustivité des données portant sur l'exposition des nourrissons et des enfants, et sur les risques de toxicité prénatale ou postnatale (voir la figure 2). Les lacunes des bases de données toxicologiques ne sont pas toutes du même ordre, et les problèmes de toxicité prénatale et postnatale ne présentent pas tous la même gravité. Pour ces raisons, l'ARLA s'efforce de déterminer au cas par cas la valeur du facteur LPA à utiliser lorsque la fiabilité des données disponibles le permet. Elle utilise une démarche multidisciplinaire pour optimiser l'utilisation de toutes les informations disponibles. Un facteur LPA inférieur ou égal à 10, ou dans de très rares circonstances, supérieur à 10, peut être utilisé dans une évaluation. Compte tenu de la grande quantité de données généralement disponibles sur un pesticide précis, l'ARLA estime que, dans la plupart des cas, elle pourra compter sur des données fiables suffisantes pour procéder à une détermination individuelle des facteurs supplémentaires dont elle a besoin pour assurer la sécurité des nourrissons et des enfants.

Selon l'interprétation de l'ARLA, l'utilisation d'un facteur 10 pour la protection des nourrissons et des enfants est une exigence de base de la nouvelle LPA. Autrement dit, l'ARLA sera désormais tenue de fournir des explications scientifiques fiables lorsqu'elle utilise un facteur LPA inférieur à 10, alors que sous le régime antérieur, elle devait justifier scientifiquement l'emploi de facteurs supplémentaires en sus de ceux prévus pour rendre compte des différences intraspécifiques et interspécifiques. Pour un produit quelconque donné, chaque scénario d'évaluation des risques pourrait justifier l'utilisation d'un facteur LPA différent. Il pourrait être nécessaire de choisir des valeurs différentes pour le facteur LPA selon la voie d'exposition, la durée d'exposition ou la sous-population.

La LPA indique clairement qu'il faut utiliser le facteur LPA pour assurer la protection des nourrissons et des enfants dans le cadre de l'évaluation des risques alimentaires ainsi que de l'évaluation des risques d'exposition aux produits utilisés dans un cadre résidentiel (à la maison, à l'école ou dans leurs environs). On utilise également le facteur LPA pour protéger les fœtus ou les enfants allaités qui pourraient être exposés indirectement comme conséquence d'une transmission transplacentaire ou d'une transmission par l'allaitement par des femmes ayant subi une exposition alimentaire ou résidentielle. La LPA n'exige pas l'utilisation du facteur LPA dans l'évaluation des risques professionnels. Quoi qu'il en soit, les personnes ayant subi une exposition professionnelle pourraient être des femmes enceintes ou des femmes qui allaitent; par conséquent, il y a une possibilité d'exposition indirecte de leurs enfants à un pesticide. Dans l'esprit de la loi, il faut protéger ces jeunes enfants qui sont indirectement exposés, au même degré que leurs semblables qui sont protégés par l'utilisation du facteur LPA. Par conséquent,

quand la situation l'exige, on utilisera un facteur d'incertitude supplémentaire dans les scénarios d'exposition professionnelle si les données disponibles font entrevoir la possibilité d'effets préoccupants sur les jeunes ou s'il n'existe pas de données appropriées pour traiter adéquatement les préoccupations.

Dans la communauté visée par la réglementation, le facteur LPA pourrait sembler être un facteur fondé sur une politique exigée par la loi plutôt qu'un facteur fondé sur des données scientifiques. L'introduction du facteur LPA dans le cadre de réglementation des pesticides peut avoir été un choix fondé sur une politique, mais son amélioration est exclusivement basée sur les considérations scientifiques exposées ci-dessous. D'autres pourraient considérer les facteurs d'incertitude liés à l'utilisation d'une DMENO par comparaison à l'utilisation d'une DSENO, l'extrapolation de la durée de dosage et les lacunes de la base de données comme des composantes d'un facteur LPA. Même si on peut soutenir que la LPA a codifié l'utilisation de ces facteurs d'incertitude, l'ARLA les caractérisera séparément pour des raisons de transparence et dans le but d'en refléter les usages traditionnels. Néanmoins, dans les situations où ces facteurs d'incertitude ont été utilisés, le facteur LPA peut être modifié pour éviter le comptage en double. Il pourrait y avoir un comptage en double si la même préoccupation était liée à la justification d'un facteur d'incertitude et d'un facteur LPA. Des procédures et une documentation d'examen appropriées réduiront au minimum la possibilité d'un comptage en double (voir également la section 5). Le facteur LPA est décrit plus en détail dans les sections qui suivent.

4.2 Exhaustivité des données

Même si les dispositions de la nouvelle LPA se concentrent sur la sécurité des nourrissons et des enfants, l'ARLA, avant comme après l'entrée en vigueur de la nouvelle LPA, évaluait l'exhaustivité de la base de données sur les pesticides concernant la détection et la quantification des dangers. Compte tenu de cela, il y a un chevauchement entre l'utilisation d'un facteur d'incertitude pour tenir compte des lacunes de la base de données (FI_{BD}) et d'un facteur LPA pour tenir compte de l'exhaustivité des données sur la toxicité pour les nourrissons et les enfants. Par conséquent, on s'attend à ce que la plupart des incertitudes liées à l'exhaustivité des données sur la toxicité pour les nourrissons et les enfants (ou pour une sous-population quelconque) soient prises en compte par l'utilisation d'un facteur d'incertitude approprié en ce qui concerne les lacunes de la base de données.

Il est crucial que chaque évaluation de pesticide examine l'exhaustivité des données en ce qui concerne le repérage des études disponibles portant spécifiquement sur les stades de la vie des animaux ou des humains jeunes (c'est-à-dire embryons, fœtus, nouveau-nés, nourrissons, enfants, jeunes). L'ARLA veillera à ce que les lacunes dans les données, particulièrement celles concernant l'évaluation des risques pour les enfants et d'autres sous-populations sensibles (c'est-à-dire les études sur le développement prénatal ou les études sur plusieurs générations), soient bien prises en compte par l'utilisation du facteur d'incertitude lié aux lacunes de la base de données. Toute incertitude résiduelle liée à l'exhaustivité des données sur les nourrissons et les enfants (c'est-à-dire les questions qui restent préoccupantes après l'utilisation des facteurs d'incertitude), serait cruciale pour déterminer s'il faut conserver la totalité ou une partie seulement du facteur LPA.

On fait appel au jugement scientifique pour déterminer la valeur appropriée du facteur dans une évaluation des risques d'un pesticide. Cette détermination est basée sur les données toxicologiques ainsi que sur les conséquences d'un manque d'informations ou d'informations inadéquates dans la caractérisation de la toxicité possible pour les nourrissons et les enfants. Si des données sont disponibles, on disposera des informations nécessaires pour déterminer si l'exhaustivité des données toxicologiques autorise l'établissement d'un facteur plus faible que celui prévu par la nouvelle LPA. Cette démarche ressemble généralement à celle utilisée par l'EPA concernant l'application des dispositions de la FQPA.

Par exemple, si toutes les études pertinentes étaient disponibles mais qu'il y avait des problèmes de méthodologie dans une étude cruciale, on pourrait conserver un facteur LPA intégralement ou en partie pour tenir compte des incertitudes résiduelles liées à l'exhaustivité des données sur la toxicité pour les jeunes. L'ARLA pourrait demander d'autres données mais, selon le scénario, elle pourrait ne pas demander une nouvelle étude en considération de la protection des animaux. Cependant, le demandeur ou le titulaire aurait toujours la possibilité de lever cette incertitude résiduelle en produisant des données et en présentant ensuite une nouvelle demande. Dans certains cas d'incertitudes résiduelles, il pourrait être impossible au titulaire ou au demandeur de présenter de nouvelles données pour des raisons pratiques ou en l'absence de modèles d'essai appropriés. Dans ces cas, il faudrait conserver le facteur LPA intégralement ou en partie.

4.3 Toxicités prénatale et postnatale

On admet généralement dans la littérature scientifique que le facteur intraspécifique de 10 est adéquat pour tenir compte de la variabilité dans la population pour la majorité des produits chimiques. Cependant, il y a des produits pour lesquels la variabilité est plus grande et celle-ci est parfois liée à l'âge. C'est pourquoi les nouvelles dispositions de la LPA exigent d'utiliser un facteur 10 supplémentaire dans l'évaluation des risques pour certains scénarios (c'est-à-dire exposition alimentaire, utilisation à la maison ou à l'école, ou dans leurs environs) afin de tenir compte, en partie, des toxicités prénatale et postnatale potentielles.

Dans le cadre des considérations d'ordre toxicologique, l'ARLA évalue les toxicités prénatale et postnatale au cas par cas en tenant compte de toutes les informations pertinentes. On évaluera le niveau préoccupant pour ces effets en examinant plusieurs ensembles de faits, y compris le degré de protection des nourrissons et des enfants par l'utilisation courante des facteurs d'incertitude. Les principaux éléments dont il faut tenir compte afin de déterminer le niveau de préoccupation sont la sensibilité des jeunes figurant dans la base de données et l'importance des critères d'effet prénataux ou postnataux, bien que d'autres facteurs puissent avoir un effet sur l'évaluation (voir la figure 3).

Si les données relatives à la toxicité indiquent l'absence de toxicité prénatale ou postnatale ou que le niveau préoccupant est faible (et si les données sont jugées complètes), il est inutile d'utiliser le facteur LPA de 10 concernant les toxicités prénatale et postnatale (le facteur LPA est réduit à 1). Si le niveau préoccupant est élevé, il faut conserver le facteur LPA de 10. On pourrait utiliser un facteur LPA différent en se basant sur le niveau d'incertitude concernant la possibilité de toxicités prénatale et postnatale. Les principaux ensembles de faits ou les principales

considérations qui auraient un effet sur le degré de préoccupation concernant la toxicité prénatale ou postnatale sont exposés dans le tableau 1 et discutés ci-dessous. Cette approche est semblable à celle de l'EPA concernant l'application des dispositions de la FQPA.

Il faut noter que le tableau 1 n'est fourni qu'à titre d'illustration et n'est pas complet. En outre, ces considérations sont utilisées dans une démarche fondée sur le poids de la preuve pour faire un jugement scientifique du niveau préoccupant; le niveau préoccupant global concernant les jeunes n'est pas déterminé à partir d'une considération particulière. Cette méthode intégrée maximise l'utilisation de toutes les informations disponibles plutôt que de se baser sur des constatations isolées.

Tableau 1 Considérations pour évaluer le degré de préoccupation concernant les toxicités prénatale et postnatale à partir de données sur les humains et/ou les animaux — une démarche fondée sur le poids de la preuve

Considérations	Degré de préoccupation	
	Élevé	Faible
Sensibilité ou susceptibilité des jeunes	Sensibilité qualitative ou quantitative.	Absence de sensibilité.
Gravité de l'effet	Grave selon la définition (cause une malformation congénitale, entraîne une déficience ou une incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou cause la mort).	Moins grave.
Réponse à la dose	Courbe dose-réponse à pente raide (une petite augmentation de l'exposition peut produire un effet important). Courbe dose-réponse à pente faible (moins grande certitude sur la précision de la DSENO).	Bonnes données sur la courbe dose-réponse (permet de déterminer la DSENO ou la dose repère avec confiance).

Considérations	Degré de préoccupation	
	Élevé	Faible
Toxicocinétique et/ou métabolisme	Le profil métabolique indique une dose interne plus élevée du groupe fonctionnel actif chez les jeunes comparativement aux adultes, ou chez les humains comparativement aux animaux. Il existe des preuves de transmission placentaire ou de transmission par l'allaitement importantes chez les animaux ou les humains.	Le profil métabolique indique une dose interne plus faible du groupe fonctionnel actif chez les jeunes comparativement aux adultes, ou chez les humains comparativement aux animaux. Aucune preuve de transmission placentaire ou de transmission par l'allaitement importante chez les animaux ou les humains.
Mode d'action	Le mode d'action est pertinent pour les humains. Signes que les humains sont plus sensibles que ne l'indique le modèle animal. Le mode d'action peut avoir plusieurs conséquences nocives chez les descendants.	Signes que le mode d'action est spécifique à l'espèce et, par conséquent, non pertinent pour les humains. Signes que les humains sont moins sensibles que ne l'indique le modèle animal.
Confiance dans l'étude et/ou le critère d'effet	Base de données de qualité médiocre. Limites de l'étude. DSENO mal définie.	Base de données de grande qualité. Étude bien exécutée. DSENO bien définie.
Informations sur les humains	Effets observés chez les humains qui sont liés à l'exposition.	Aucun effet chez les humains lié à l'exposition.

4.3.1 Sensibilité ou susceptibilité des jeunes

Lorsque les résultats des tests effectués sur des animaux révèlent des effets particuliers sur les jeunes comparativement aux adultes (par exemple évolution différente des effets préoccupants), on conclut à une susceptibilité ou à une sensibilité qualitative particulière. Cette sensibilité devient mesurable (quantitative) lorsque les effets observés chez les jeunes sont semblables à ceux observés chez les adultes, mais se manifestent à des doses plus faibles, plus rapidement, ou avec une plus grande gravité ou plus longtemps que chez les adultes. La preuve d'une plus grande susceptibilité ou sensibilité des jeunes dans la base de données sur la toxicité serait déterminante pour conserver le facteur LPA, mais d'autres éléments de preuve seraient également pris en compte pour déterminer le niveau préoccupant global. Par exemple, si tous les autres

ensembles de faits devaient montrer un faible degré de préoccupation concernant la toxicité prénatale ou postnatale et que le point de départ était basé sur le critère d'effet critique dans la population sensible, le facteur LPA pourrait être ignoré concernant les toxicités prénatale et postnatale.

4.3.2 Gravité du critère d'effet

L'expression « importance de l'effet » est couramment utilisée dans la réglementation sur la toxicologie, mais il faut noter que le mot « importante » n'est pas synonyme de « grave ». Par définition, le mot « important » est utilisé pour décrire l'intensité d'un effet particulier (comme dans les qualificatifs peu sévère, modéré ou important); cependant, l'effet lui-même peut avoir une importance toxicologique relativement mineure. Dans la détermination du niveau préoccupant pour un pesticide concernant la gravité de l'effet, il faut disposer d'une définition pratique d'un effet grave. À cette fin, on peut adapter les éléments de la définition d'une réaction indésirable grave utilisée par le *Règlement sur les aliments et drogues*[11]. Par conséquent, concernant une réponse seuil, un effet toxicologique grave pour un pesticide est un effet qui cause des malformations congénitales, est à l'origine d'une invalidité ou d'une incapacité permanente ou importante, ou menace la vie ou cause la mort d'animaux exposés.

Si le critère d'effet critique est basé sur un effet toxicologique grave, le niveau préoccupant est élevé. Les caractéristiques temporelles de l'effet (par exemple le moment d'apparition, la persistance, le rétablissement et autres) auront un effet sur la détermination du niveau préoccupant, les résultats irréversibles entraînant une plus grande préoccupation. Une moins grande viabilité des descendants, l'apparition de malformations et des changements dans la morphométrie du cerveau (taille et/ou poids) sont des exemples d'effets graves, entre autres. Les effets transitoires comme la diminution de l'activité de la cholinestérase ou un changement du poids des organes, accompagnés de changements histopathologiques connexes nuls ou minimaux, sont des exemples d'effets moins graves.

4.3.3 Courbe dose-réponse

La forme de la courbe dose-réponse peut avoir un effet sur le niveau préoccupant. Le niveau préoccupant est plus bas quand la relation entre la dose et la réponse est bien caractérisée. Une courbe dose-réponse à pente raide augmente les préoccupations parce qu'une petite augmentation de l'exposition peut avoir une incidence importante. Une courbe dose-réponse à pente faible peut également être préoccupante étant donné la moins grande certitude quant à la précision de la DSENO dans ce cas. Le choix de la dose est crucial pour bien caractériser la courbe dose-réponse. Les données sur les courbes dose-réponse comparées des animaux et des adultes jeunes peuvent également jouer un rôle dans la détermination du degré de préoccupation.

---

[11] Article C.01.001. *Règlement sur les aliments et drogues*, Partie C Drogues, Titre 1, 4 décembre 1997.

4.3.4 Toxicocinétique/métabolisme

La connaissance de différences spécifiques de l'âge en matière d'absorption, de distribution, d'excrétion ou de métabolisme peut avoir un effet important sur le degré de préoccupation. Par exemple, un degré de préoccupation plus élevé peut être suscité par des résultats montrant que les jeunes ont une dose interne plus élevée comparativement aux adultes dans le cas de doses administrées équivalentes, ou de résultats montrant que les jeunes ont une moins grande capacité de détoxification du composé d'origine ou du métalobite actif. Un composé qui est persistant ou qui se bioaccumule dans les tissus de l'organisme sera généralement plus préoccupant qu'un composé rapidement excrété, à cause d'une plus longue période d'interaction possible avec des tissus ou des organes sensibles.

Souvent, il y a peu d'informations disponibles sur la toxicocinétique liée à une exposition indirecte du fœtus ou d'un enfant allaité à un pesticide à la suite à l'exposition directe de la mère. Les résultats chez les animaux ou l'humain montrant une transmission transplacentaire ou par l'allaitement importante sont des facteurs clés à prendre en considération dans l'analyse du degré de préoccupation. À mesure que la science de la réglementation évolue pour intégrer les modèles pharmacocinétiques fondés sur la physiologie à l'évaluation des risques, ces résultats sur la transmission transplacentaire et la transmission par l'allaitement seront nécessaires pour obtenir des modèles appropriés à l'âge.

4.3.5 Mode d'action

L'information sur les mécanismes ou le mode d'action peut être cruciale pour comprendre l'importance des résultats chez les animaux pour les humains. Les cadres de travail pertinents pour les humains comme ceux élaborés par l'International Programme on Chemical Safety[12] sont des outils utiles pour caractériser le mode d'action d'un composé et examiner les stades de la vie. Deux composantes importantes de cette analyse sont le degré de ressemblance des processus de développement chez les humains et dans le modèle animal, et la phase ou le moment des processus de développement chez les humains et dans le modèle animal. Une réponse spécifique à l'espèce sans pertinence pour les humains réduirait évidemment le niveau préoccupant. Des différences importantes d'ontogénie entre les humains et le modèle animal pourraient également jouer un rôle dans le poids global de la preuve.

4.3.6 Degré de confiance dans une étude et/ou les critères d'effet

Le degré de confiance ou la fiabilité des données visent à tenir compte de la qualité des informations disponibles. Ils n'ont pas pour but de faire double emploi avec le facteur d'incertitude dont l'application permet de tenir compte des lacunes de la base de données. Des préoccupations peuvent paraître dans l'examen de la base de données dans son ensemble, ou dans l'examen d'une étude ou de critères d'effet dans une étude. On associerait un faible degré de préoccupation à des études bien menées avec des DSENO bien définies dans une base de

---

[12] Boobis, Alan R. *et al.* 2008. IPCS Framework for Analyzing the Relevance of a Noncancer Mode of Action for Humans. *Critical Reviews in Toxicology*, volume 38, numéro 2, pages 87 à 96.

données de grande qualité. On obtiendrait un degré de confiance moins élevé, et par conséquent un degré de préoccupation plus élevé, dans une situation où il y a une DSENO mal définie ou des lacunes dans la conception de l'étude, les mesures ou la communication des résultats, ou quand la qualité de l'ensemble de la base de données est jugée médiocre.

4.3.7 Informations sur les humains

Bien que rarement disponibles, les informations sur les humains spécifiques au produit sont jugées très pertinentes pour déterminer le degré de préoccupation. La préoccupation est accentuée s'il existe suffisamment de données sur les humains pour conclure qu'un effet nocif sur le plan du développement est lié à une exposition. Ces informations peuvent se trouver dans la littérature et comprendre des données épidémiologiques ou des données d'essais cliniques si le produit a une application thérapeutique potentielle. Les bases de données de déclaration d'incidents sont également une source d'informations pertinentes pour les humains. Les informations de surveillance biologique peuvent jouer un rôle dans la caractérisation des différences liées à l'âge concernant la charge corporelle, ou dans la détection de l'absorption d'un composé ou d'un métabolite dans des compartiments névralgiques pour le développement, comme le placenta ou le lait maternel. On conclurait qu'il y a un faible degré de préoccupation s'il y avait suffisamment de résultats chez l'humain montrant l'absence de toxicité prénatale ou postnatale. Cependant, on reconnaît qu'il est difficile d'assumer le poids de la preuve dans ce cas à cause de la grande quantité de données et de critères d'effet mesurés qui sont nécessaires pour confirmer l'absence d'effets.

5.0 Autres considérations

On reconnaît que l'utilisation de ce cadre de travail dépend fortement du jugement scientifique. En outre, la caractérisation des incertitudes dans une évaluation des risques n'est pas une science exacte, et l'évaluateur des risques devra probablement faire face à des problèmes afin d'attribuer une incertitude à un facteur particulier (par exemple le facteur d'incertitude spécifique ou le facteur LPA). L'évaluateur des risques doit prendre garde de ne pas tenir compte deux fois du même domaine d'insuffisance parmi les facteurs d'incertitude.

Par exemple, l'absence d'une étude ayant une DSENO bien définie pourrait occasionner l'utilisation d'un facteur d'incertitude pour une extrapolation d'une DMENO à une DSENO, ou l'utilisation d'un facteur d'incertitude pour une lacune de la base de données. De même, l'absence d'une étude chronique exigée pourrait mener à l'utilisation d'un facteur d'incertitude pour extrapoler les résultats d'une étude à court terme à une étude chronique, ou à l'utilisation d'un facteur d'incertitude pour une lacune dans les données. Il y a également la possibilité d'un « comptage en double » parmi les facteurs d'incertitude et le facteur LPA. Par exemple, l'absence de certaines informations cruciales liées à la toxicité sur le plan du développement pourrait être prise en compte sous la forme d'un facteur d'incertitude pour une lacune de la base de données ou d'un facteur LPA résultant de l'incertitude résiduelle liée à l'exhaustivité des données. Au lieu

de se concentrer sur une différenciation précise entre ces facteurs, il est plus important que la justification de l'utilisation de facteurs supplémentaires soit transparente et que l'on prenne soin de ne pas compter en double ou en plus grand nombre des facteurs d'incertitude manifestement non indépendants les uns des autres.

Après une analyse exhaustive des informations disponibles, l'évaluateur des risques doit déterminer le facteur d'incertitude total (FI_{TOTAL}). Celui-ci est le produit de tous les facteurs d'incertitude applicables dans une évaluation des risques donnée ($FI_{TOTAL} = FI_A \times FI_H \times [FI_L \times FI_S \times FI_{BD}$ au besoin]). Dans le cas d'une évaluation des risques professionnels, ce facteur inclurait également tous les facteurs supplémentaires utilisés relativement à des préoccupations liées à la toxicité prénatale ou postnatale. Dans le cas d'une évaluation des risques autres que professionnels, la valeur du facteur LPA, quand celui-ci est utilisé, est déterminée après le calcul du FI_{TOTAL} fondé sur un jugement scientifique. Après l'attribution des facteurs d'incertitude et du facteur LPA appropriés, il faut déterminer un facteur global (FG) qui tient compte de tous les facteurs utilisés dans une évaluation des risques donnée ($FG = FI_{TOTAL} \times$ facteur LPA). Le cadre de travail décrit ci-dessus est représenté à la figure 4.

Que le FG ait été obtenu dans le cadre d'une évaluation des risques alimentaires ou des risques résidentiels, ou qu'un FI_{TOTAL} ait été obtenu dans le cadre d'une évaluation des risques professionnels, on a adopté une limite supérieure fixée à 3 000. Celle-ci semble raisonnable étant donné la possibilité de chevauchement et de combinaison de mesures de prudence liées à l'utilisation de plusieurs facteurs. Cette méthode est conforme à celle de plusieurs organismes de réglementation homologues qui utilisent une limite supérieure allant de 3 000 à 10 000. On aurait peu de confiance dans une base de données où l'incertitude dans l'évaluation des risques mènerait à l'utilisation d'un facteur total supérieur à 3 000. Dans une telle situation, l'évaluateur des risques devrait éviter de quantifier l'incertitude et d'établir des valeurs de référence. Il faudrait plutôt tenir compte des incertitudes de façon qualitative, et le pesticide devrait être pris en considération en conséquence durant la phase de gestion des risques lors de l'évaluation.

6.0 Conclusion

Jusqu'ici, l'utilisation de facteurs d'incertitude dans le cadre d'une évaluation des risques a grandement été influencée par les pratiques passées. Malgré cela, il est évident que les pratiques évoluent afin de refléter l'élargissement des connaissances scientifiques et les modifications dans les lois et les règlements. Le présent document d'orientation a pour but de fournir une base transparente et rigoureuse pour l'utilisation des facteurs d'incertitude et du facteur LPA dans la réglementation des pesticides au Canada. Il faut remarquer que les dérogations par rapport à ce document seraient examinées sur la base des développements dans les méthodes scientifiques ou les méthodes d'évaluation des risques, ou des changements de politique; cependant, une justification scientifique fiable serait nécessaire pour ces dérogations.

Liste des abréviations

ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
DARf	dose aigüe de référence
DJA	dose journalière admissible
DMENO	dose minimale avec effet nocif observé
DR	dose repère
DSENO	dose sans effet nocif observé
EPA	United States Environmental Protection Agency
FCSC	facteur de correction spécifique au composé
FFDCA	*Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*
FG	facteur global
FI	facteur d'incertitude
FI_A	facteur d'incertitude pour l'extrapolation interspécifique
FI_{BD}	facteur d'incertitude pour les lacunes de la base de données
FIFRA	*Federal Insecticides, Fungicide, and Rodenticide Act*
FI_H	facteur d'incertitude pour la variabilité intraspécifique
FI_L	facteur d'incertitude pour l'extrapolation d'une DMENO à une DSENO
FI_S	facteur d'incertitude pour l'extrapolation de la durée de l'étude
FI_{TOTAL}	facteur d'incertitude total
FQPA	*Food Quality Protection Act*
IPCS	International Programme on Chemical Safety
LPA	*Loi sur les produits antiparasitaires*
ME	marge d'exposition

Figure 1
Détermination des facteurs d'incertitude

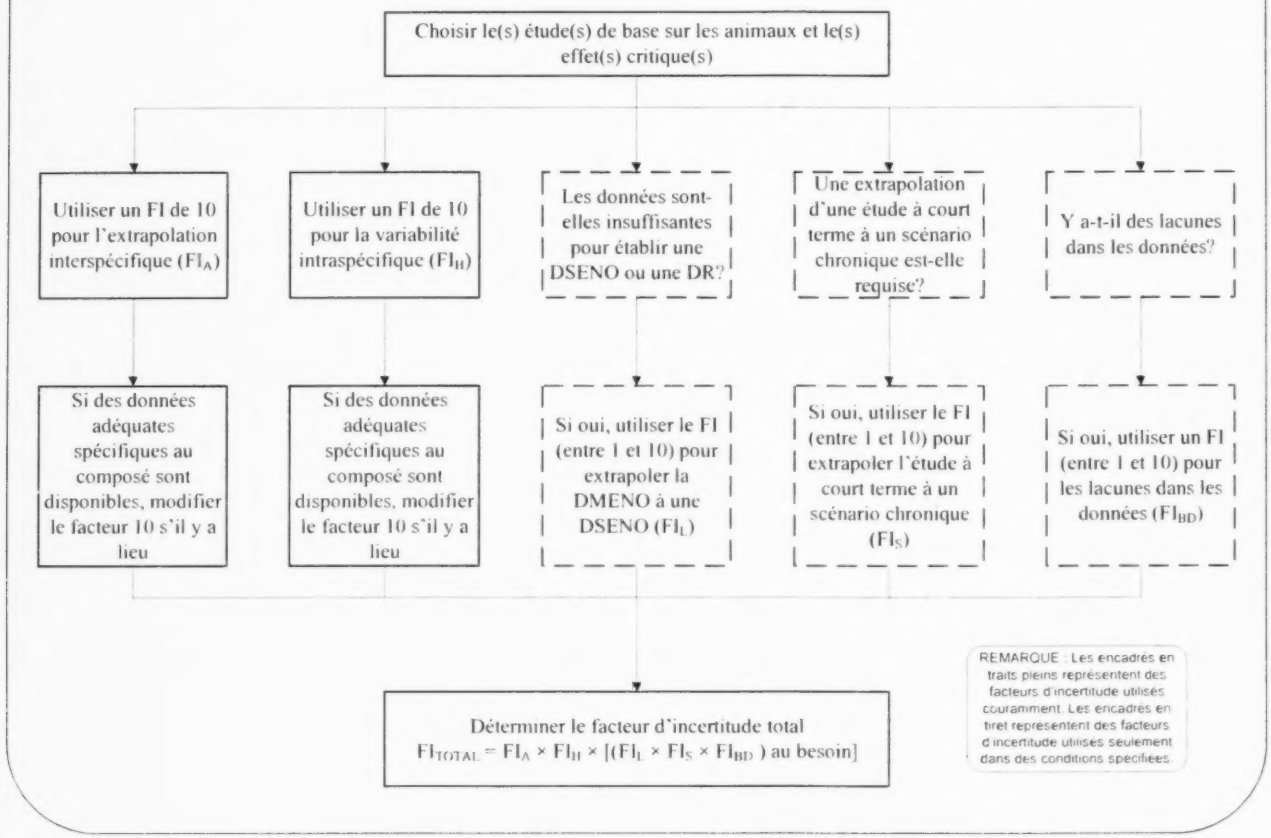

Figure 2
Détermination du facteur LPA

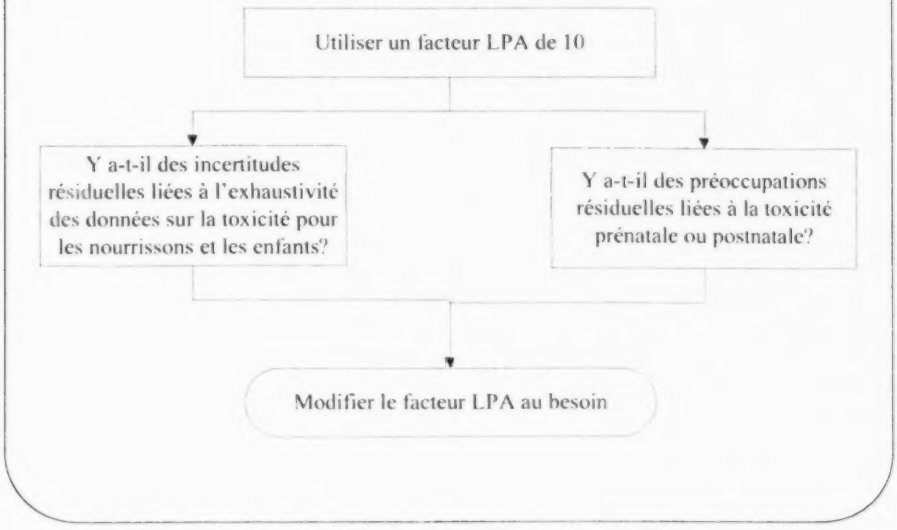

Figure 3
Considérations sur les toxicités prénatale et postnatale

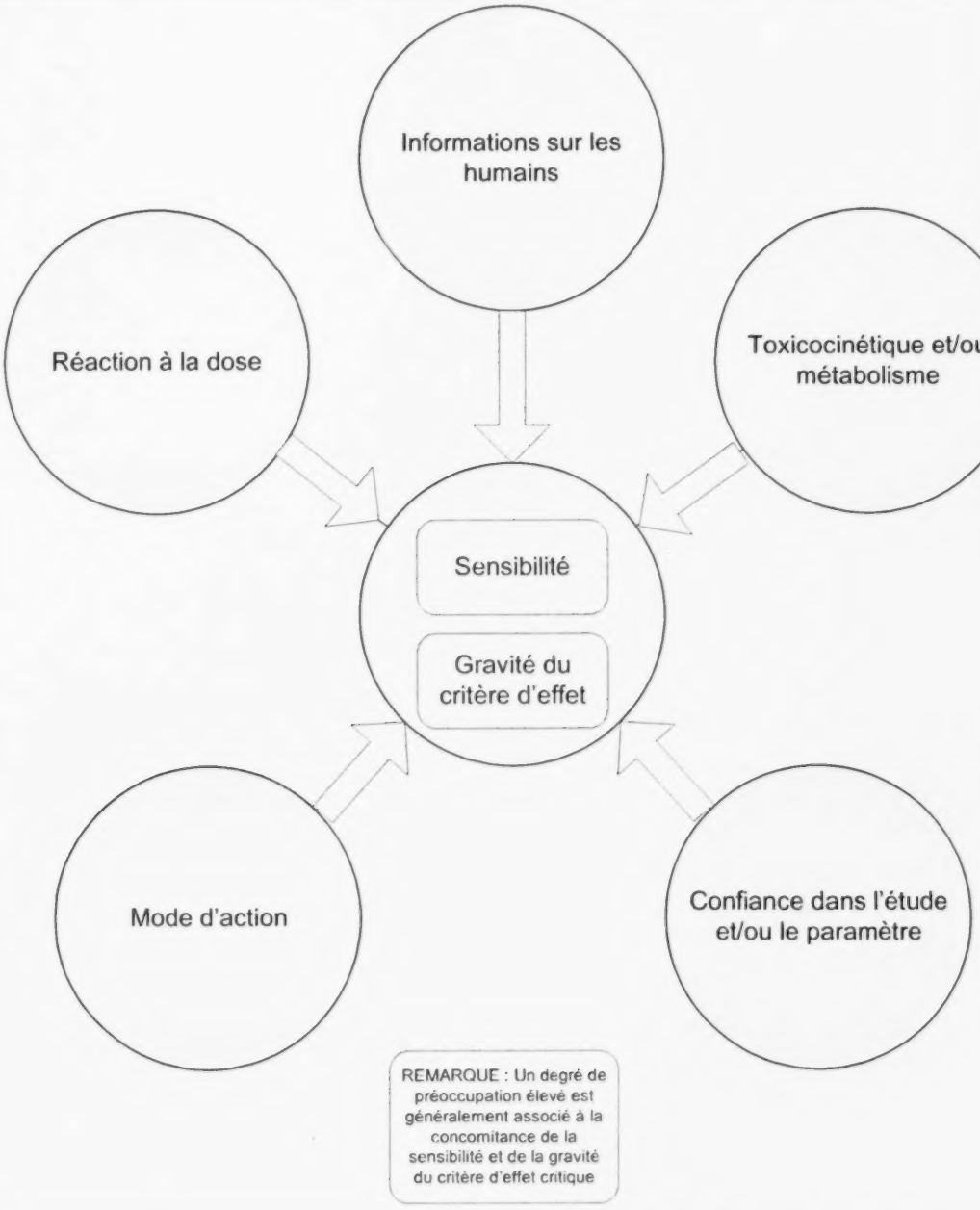
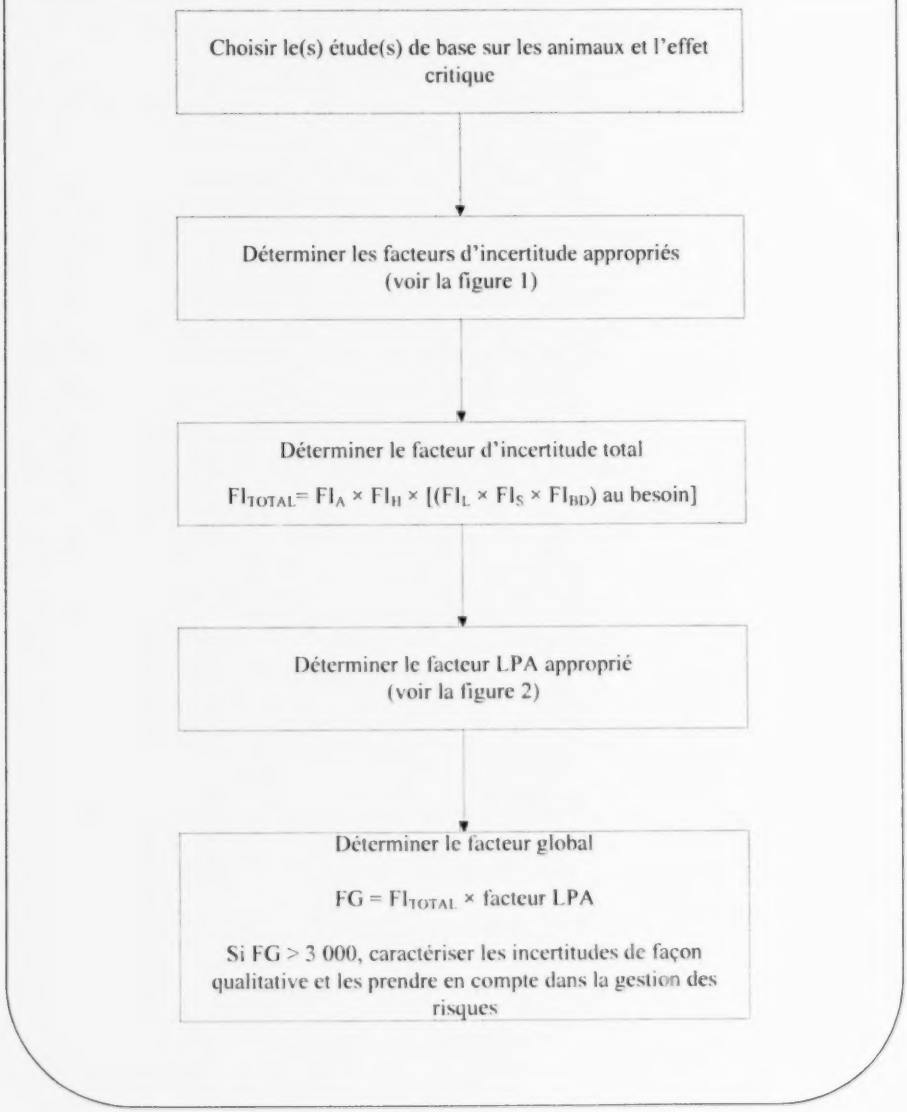
Figure 4
Cadre de détermination des facteurs d'incertitude et du facteur LPA